

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月10日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22370047

研究課題名（和文） DGKが関与することが新たに判明した生理機能と難治病態形成の分子機構とその制御

研究課題名（英文） Molecular mechanisms and regulation of DGK-related physiological functions and refractory diseases

研究代表者

坂根 郁夫（SAKANE FUMIO）

千葉大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：10183815

研究成果の概要（和文）：ジアシルグリセロール（DG）キナーゼ（DGK）には10種のアイソザイムが存在する。それらの生理機能はこれまで殆ど不明だったが、最近申請者らは、DGKアイソザイムそれぞれが、多様なシグナル伝達系を決定的に制御し、難治病態形成において重要な役割を担う可能性を示した。そこで、DGKアイソザイムが制御するシグナル伝達機構の詳細と新規生理機能を明らかにすることを計画した。まずそのための方法論を複数確立した。また、DGK $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ と $\eta$ の生理病理機能・活性制御に関して興味ある知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：Diacylglycerol (DG) kinase has ten isozymes. We have recently found that DGK isozymes play pivotal roles in a wide variety of signal transduction pathways and are involved in pathogenesis of refractory diseases. Thus, we planned to reveal the mechanisms of regulation of signal transduction pathways by DGK isozymes and their novel patho-physiological functions. To this end, we first established several new analytical methods. Moreover, we obtained interesting results concerning the patho-physiological functions and the activity regulation of DGK $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  and  $\eta$ .

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2011年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2012年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：細胞情報伝達機構

## 1. 研究開始当初の背景

ジアシルグリセロール（DG）キナーゼ（DGK）はDGをホスファチジン酸（PA）に変換する酵素であり、10種のアイソザイムが存在する。DGKの基質DGとその代謝物

PAは共に細胞内セカンドメッセンジャーであることから、DGKアイソザイムはこれら二つのメッセンジャーの代謝制御を行う鍵酵素群であることが示されている。そして、個々のアイソザイムの発現や活性の恒常的

変動による DG/PA の代謝異常は 2 型糖尿病やがん、精神遅滞などを引き起こすことが知られている [雑誌論文 7].

ホスファチジルイノシトール (PI) 代謝回転が様々な生理病理現象に関与することは良く知られており、従来漠然と、DGK の基質の DG は PI 代謝回転の PI 由来であるとドグマの様に信じられてきた。しかし、申請者は以前から、*in vitro* で DGK $\epsilon$  以外の 9 種のアイソザイム ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \zeta, \eta, \iota, \theta, \kappa$ ) は PI 由来の DG (グリセロールの 2 位がアラキドン酸 (20:4 (脂肪酸炭素総数: 不飽和結合総数))) に特異性が無いことを常々不思議に感じていた。加えて、PI 由来 DG に特異性を示さない DGK $\alpha, \gamma, \delta, \eta$  が、重要なホルモン・サイトカイン受容体シグナル伝達経路や難治病態形成 (2 型糖尿病や難治性癌等) において重要な位置を占める鍵因子群であることを強く示唆する結果を得た。即ち、1. DGK $\alpha$  はメラノーマ (悪性黒色腫) に強く発現し、腫瘍壊死因子- $\alpha$  ~ nuclear factor- $\kappa$ B 系を正に制御してアポトーシスを阻害する; 2. DGK $\gamma$  が Rac1 の上流で負の制御因子として働き、糸状仮足 (促進) や葉状仮足 (抑制) 形成などの細胞形態変化に重要な役割を果たす; 3. DGK $\delta$  はインスリン受容体活性を正に制御する。2 型糖尿病患者での本酵素の発現の半減がインスリン抵抗性を引き起こしている可能性が高い; 4. DGK $\eta$  は大腸癌や胃癌で発現が亢進し、癌細胞の上皮増殖因子受容体 ~ B-Raf ~ C-Raf ~ MEK ~ ERK ~ 細胞増殖系を正に制御している。このことは、DGK によって制御される「PI 代謝回転とは独立した新規シグナルグリセロ脂質代謝系」が存在すれば、それは生体内で想像以上に重要な位置を占める可能性を示している。

## 2. 研究の目的

そこで、我々は、その発現低下が 2 型糖尿病の増悪化に関与する DGK $\delta$  に着目し、その細胞内での DG 脂肪酸鎖選択性を明らかにすることを試みた (1)。また、PI 代謝回転とは独立した DG 代謝経路を利用する可能性の高い 4 種のアイソザイム ( $\alpha, \gamma, \delta, \eta$ ) に関して、その機能や動態、制御機構を解析した (2)。

## 3. 研究の方法

(1) 細胞培養およびトランスフェクション  
各培養細胞は適切な培地中で培養した。低分子干渉 RNA (siRNA) や cDNA はエレクトロポレーションやリポソーム法で都タンスフェクションした。

(2) 細胞内局在性

共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。

(3) 脂質結合アッセイ

脂質結合はオーバーレイ法で測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 「PI 代謝回転とは独立した新規 DG 代謝経路」の探索・同定

我々は最近、既法では不十分だった PA 分子種の安定的、且つ、定量的な分離・同定を可能にする液体クロマトグラフィー (LC) / 質量分析法 (MS) を確立した [雑誌論文 5]

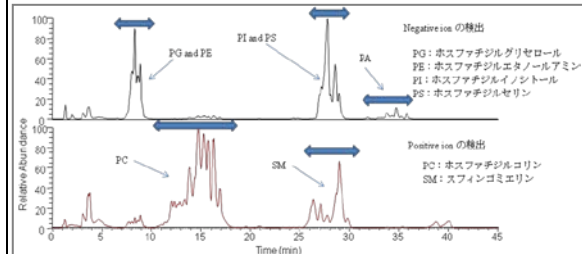


図 1 LC によるリン脂質の分離

(図 1). この LC/MS を用いて PA 分子種を分離・同定したところ、DGK $\delta$ -ノックアウトマウスに由来するマウス胎仔線維芽細胞 (MEF-DGK $\delta$  (-/-)) において、飽和脂肪酸 (SFA) と一価不飽和脂肪酸 (MUFA) のみを含有する PA 分子種 (30:0, 32:0, 32:1, 34:0, 34:1 (脂肪酸炭素総数: 不飽和結合総数)) などが野生型細胞に比べて顕著に減少していることが明らかになった [投稿準備中]. 更に、siRNA を用いて DGK $\delta$  をノックダウンした場合も同様の結果が得られた。DGK $\delta$  活性はグルコース刺激 (細胞外高濃度グルコース) によって上昇するが、グルコース刺激により野生型細胞では上記の SFA/MUFA-PA 分子種が増加した一方で、MEF-DGK $\delta$  (-/-) ではそれらの増加は認められなかった。DGK $\delta$  の一過性及び安定過剰発現 MEF 株は非発現株に比べ上記の SFA/MUFA-PA 分子種の割合が増加していた。また、siRNA で DGK $\delta$  をノックダウンした C2C12 筋芽細胞 (糖を取り込む主要臓器は骨格筋である) を用いてグルコース刺激実験を行った場合も、MEF-DGK $\delta$  (-/-) と同様の傾向を示した。

以上の結果から、アラキドン酸を含有する DG 分子種に選択性を示す DGK $\epsilon$  とは異なり、細胞内で DGK $\delta$  は SFA/MUFA-DG 分子種に選択性を持つことが強く示唆された。また、この結果は、DGK $\delta$  は PI 代謝回転とは独立した DG 代謝系から供給される DG 分子種を利用する可能性を支持している。今後、2 型糖尿病を含む様々な病態・代謝異常との関連を含めて、この DG 代謝系の詳細を明らかにしたい。

(2) DGK アイソザイムのシグナル伝達系における役割・位置づけ、動態調節機構の解析  
① DGK $\delta$ : DGK $\delta$  が細胞外高濃度グルコースに反応 (インスリン受容体シグナル伝達系を介する) して、迅速に、且つ、一過的 (5 分でピーク) に細胞質から細胞膜に移行するこ

とが明らかになった〔雑誌論文 6〕(図 2). また, その移行には pleckstrin homology ドメインと C1 ドメインが必要であることが分かった.

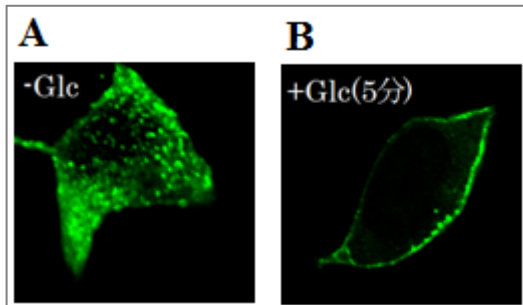


図2 グルコース刺激による細胞内の DGKδ1 の局在変化

②DGKα: 「Recoverin homology ドメイン+ EF-hand モチーフ」による「C1 ドメイン+ 触媒ドメイン」のマスク及び Ca<sup>2+</sup>によるマスクの解除が DGKαの活性化と密接に関連していることが明らかになった〔雑誌論文 4〕(図 3). また, DGKαは Ras-Raf-MEK-ERK 経路の活性化によりヒト肝細胞がんの進行を促進することを示した〔雑誌論文 3〕. DGKαは T リンパ球やメラノーマ, 肝細胞がんにも強く発現しているが, 網膜の神経節細胞の核にも発現していることを見出した〔雑誌論文 10〕. c-Abl チロシンキナーゼは Tyr-218 のリン酸化によって DGKαの血清誘導性の核から細胞質への移行を制御していることを明らかにした〔雑誌論文 2〕.

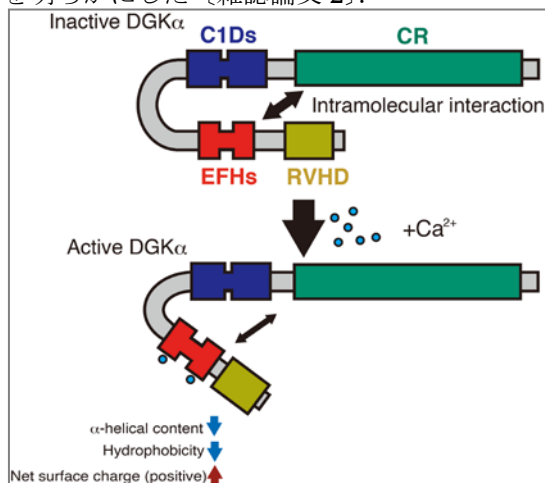


図 3 DGKαのカルシウムによる活性化機構

更に, ハイスループット DGK 活性測定法の開発に成功した〔雑誌論文 11〕. また, 既に, 本法と化合物ライブラリーを用いて DGKα特異的活性制御化合物をスクリーニング中であり, 複数の有望化合物が得られている.

③DGKγ: DGKγは神経モデル細胞 (N1E-115 細胞) において, 細胞膜に局在し神経突起形

成を正に制御していることを見出した〔雑誌論文 8〕.

これまでに特異性と親和性の高い PA 結合蛋白質の報告は無く, 従って, PA の細胞内動態をモニターできる良い PA 可視化プローブも無かった. 今回, DGKγは PA (及び構造が類似したセラミド 1-リン酸) に対して選択性を持つ脂質結合蛋白質であること, 更に, EF-hand ドメインがその結合に重要であることが明らかになった〔投稿準備中〕. 今後, 点変異を導入するなどして, PA に対する選択性を高めたいと考えている.

④DGKη: DGKηは sorbitol を用いた高浸透圧ストレス刺激に応じて, 細胞内で顆粒状に局在化することを見出しているが, 更に生化学的解析を進めたところ, 本アイソザイムは pleckstrin homology ドメインと C1 ドメインを介して脂質ラフトとは異なる detergent-insoluble membrane 画分に局在していることが明らかになった〔雑誌論文 9〕.

以上の結果は, DGK γ, δ, ηが関与する新規 DG 代謝経路が存在すれば, それらが様々なシグナル伝達経路において重要な位置を占めること, また, それらの発現・活性変動が難治性病態形成 (例えば, 2 型糖尿病や難治性がんなど) に関与する可能性を示している.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 11 件)

- ① Sato, M., Liu, K., Sasaki, S., Kunii, N., Sakai, H., Mizuno, H., Saga, H. and Sakane, F. Evaluations of the selectivities of the diacylglycerol kinase inhibitors R59022 and R59949 among diacylglycerol kinase isozymes using a new non-radioactive assay method. *Pharmacology*, in press (2013) 査読有り
- ② Hozumi, Y., Matsui, H., Sakane, F., Watanabe, M., and Goto, K. Distinct expression and localization of diacylglycerol kinase isozymes in rat retina. *J. Histochem. Cytochem.* in press (2013) 査読有り
- ③ Matsutomo, D., Isozaki, T., Sakai, H. and Sakane, F. Osmotic shock-dependent redistribution of diacylglycerol kinase η1 to non-ionic detergent-resistant membrane via the pleckstrin homology and C1 domains. *J. Biochem.* **153** (2), 179–190 (2013) 査読有り
- ④ Tanino, F., Maeda, Y., Sakai, H. and Sakane, F. Induction of filopodia-like protrusions by diacylglycerol kinase γ independent of its enzymatic activity in N1E-115 neuroblastoma cells: potential novel function of the catalytic

- domain of diacylglycerol kinase  $\gamma$ . *Mol. Cell. Biochem.* **373** (1), 85–93 (2013) 査読有り
- ⑤ Mizuno, S., Sakai, H., Saito, M., Kado, S. and Sakane, F. Diacylglycerol kinase-dependent formation of phosphatidic acid molecular species during interleukin-2 activation in CTLL-2 T-lymphocytes. *FEBS Open Bio* **2**, 267–272 (2012) 査読有り
- ⑥ Takeuchi, M., Sakiyama, S., Usuki, T., Sakai, H. and Sakane, F. Diacylglycerol kinase  $\delta$  1 transiently translocates to the plasma membrane in response to high glucose stimulation. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1823** (12), 2210–2216 (2012) 査読有り
- ⑦ Sakai, H. and Sakane, F. Recent progress on type II diacylglycerol kinases: the physiological functions of diacylglycerol kinase  $\delta$ ,  $\eta$  and  $\kappa$  and their involvements in diseases. *J. Biochem.* **152** (5), 397–406 (2012) 査読有り
- ⑧ Takahashi, M., Yamamoto, T., Sakai, H. and Sakane, F. Calcium negatively regulates an intramolecular interaction between the N-terminal recoverin homology and EF-hand motif domains and the C-terminal C1 and catalytic domains of diacylglycerol kinase  $\alpha$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **423** (3), 571–576 (2012) 査読有り
- ⑨ Takeishi, K., Taketomi, A., Shirabe, K., Toshima, T., Sakane, F. and Maehara, Y. Diacylglycerol kinase  $\alpha$  enhances hepatocellular carcinoma progression by activation of Ras-Raf-MEK-ERK pathway. *J. Hepatol.* **57** (1), 77–83 (2012) 査読有り
- ⑩ Matsubara, T., Ikeda, M., Kiso, Y., Sakuma, M., Yoshino, K., Sakane, F., Merida, I., Saito, N. and Shirai, Y. c-Abl tyrosine kinase regulates serum-induced nuclear export of diacylglycerol kinase  $\alpha$  by phosphorylation at Tyr218. *J. Biol. Chem.* **287** (8), 5507–5517 (2012) 査読有り
- ⑪ Knight, M. J., Joubert, M. K., Plotkowski, M. L., Kropat, J., Gingery, M., Sakane, F., Merchant, S. S., Modlin, R. L. and Bowie, J. U. Zinc binding drives sheet formation by the SAM domain of diacylglycerol kinase  $\delta$ . *Biochemistry* **49** (44), 9667–9676 (2010) 査読有り
- [学会発表] (計 36 件)
- ① 水野悟, 堺弘道, 坂根郁夫: LC/ESI-MSを用いたホスファチジン酸分子種の定量的分析法の確立とジアシルグリセロールキナーゼ  $\alpha$  の基質選択性の解析, 第55回日本脂質生化学会, 2013年6月6~7日, 松島 (発表確定)
- ② Shirai, Y., Kano, T., Kouzuki, T., Ueda, S., Yamanoue, M., Sakane, F. and Saito, N. Both C1 domain and a basic amino acid cluster at C-terminus are important for branching and neurite induction of DGK $\beta$ . Neuro 2013/The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry: Kyoto: Jun 20–23, 2013 (発表確定)
- ③ 水野悟, 荷堂清香, 榊飛雄真, 堺弘道, 斎藤雅文, 坂根郁夫: LC/ESI-MSを用いたホスファチジン酸分子種の新規分析法の確立, 創立60周年記念大会シンポジウム 第80回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会第92回計測自動制御学会力学量計測部会第30回合同シンポジウム, 2013年5月30日~6月1日, 岐阜 (発表確定)
- ④ 前田由貴, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ  $\beta$  の細胞内局在性の解析, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑤ 水野悟, 堺弘道, 斎藤雅文, 坂根郁夫: Liquid chromatography/mass spectrometryを用いたホスファチジン酸分子種の分析法の確立とジアシルグリセロールキナーゼ  $\alpha$  の基質選択性の解析, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑥ 山本達也, 高橋雅人, 堺弘道, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ  $\alpha$  のEFハンドモチーフのCa<sup>2+</sup>依存性分子内相互作用, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑦ 崎山静花, 坂根郁夫: C2C12骨格筋芽細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ  $\delta$  の発現調節機構, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑧ 磯崎丈志, 斎藤雅文, 松友大介, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ  $\eta$  のRas依存性修飾, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑨ 竹下依那, 坂根郁夫: Overlay法によるDGK $\gamma$  とホスファチジン酸の相互作用の解析, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑩ 斎藤雅文, 堺弘道, 坂根郁夫: 大腸菌でのコールドショック発現系を用いたジアシルグリセロールキナーゼ  $\delta$  の発現と精製, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑪ 臼木貴子, 崎山静花, 堺弘道, 坂根郁夫: Cre-loxP system を用いた脳特異的 conditional DGK $\delta$ -knockout マウスの作製及び解析, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月14日~16日, 福岡
- ⑫ 堺弘道, 斎藤雅文, 水野悟, 臼木貴子, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ  $\delta$  が代謝するジアシルグリセロール分子種の同定, 第85回日本生化学会大会, 2012年

- 12月14日～16日, 福岡
- ⑬ 劉可, 佐藤麻由, 坂根郁夫: 甲状腺ホルモン生合成に關与する可能性の高いDGK $\alpha$ の活性制御化合物の同定, 第15回ヨウ素学会シンポジウム, 2012年9月11日, 千葉
- ⑭ 堺弘道, 水野悟, 斎藤雅文, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\delta$ の飽和脂肪酸のみを含有するジアシルグリセロール分子種への選択性, 第54回日本脂質生化学会, 2012年6月7～8日, 福岡
- ⑮ 竹内将人, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\delta$ の糖刺激による細胞内動態変化, 新学術領域「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 2012年2月1日～2日, 東京
- ⑯ 松友大介, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\eta$ の浸透圧刺激時の細胞内動態変化, 新学術領域「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 2012年2月1日～2日, 東京
- ⑰ 谷野文彦, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\gamma$ の神経細胞突起形成への関与, 新学術領域「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 2012年2月1日～2日, 東京
- ⑱ 堺弘道, 水野悟, 斎藤雅文, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼアイソザイムが*in vivo*で基質とするDG分子種, 新学術領域「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 2012年2月1日～2日, 東京
- ⑲ 高橋雅人, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\alpha$ のカルシウム依存性の活性化機構, 新学術領域「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 2012年2月1日～2日, 東京
- ⑳ 佐藤麻由, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\alpha$ による甲状腺ホルモン生合成制御機構, 第14回ヨウ素学会シンポジウム, 2011年11月18日, 千葉
- ㉑ 坂根郁夫. ジアシルグリセロールキナーゼが制御する多彩な生理・病理現象とその分子機構. 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉒ 松友大介, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\eta$ のプレクストリンホモロジドメインと亜鉛フィンガー様構造が高浸透圧刺激によるNonidet P-40不溶性膜画分への移行に必須である, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉓ 白木貴子, 坂根郁夫: グルコース刺激によるジアシルグリセロールキナーゼ $\delta$ とリン酸化チロシン含有タンパク質との相互作用, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉔ 谷野文彦, 坂根郁夫: 神経細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ $\gamma$ の細胞膜局在と突起形成の相関関係の解析, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉕ 竹下依那, 坂根郁夫: Overlay法によるDGKアイソザイムとグリセロ脂質, スフィンゴ脂質の相互作用の同定, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉖ 高橋雅人, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\alpha$  EF-handモチーフのCa<sup>2+</sup>依存性構造変化の解析, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉗ 佐藤麻由, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼによる甲状腺ホルモン生合成制御機構の解明, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉘ 佐藤麻由, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼによる甲状腺ホルモン生合成制御機構の解明, 第84回日本生化学会大会, 2011年9月21日～24日, 京都
- ㉙ Sakane, F., Tanino, F., Takeuchi, M., Matsutomo, D and Usuki, T. Locations and functions of type I and II diacylglycerol kinases. In: 5th International Symposium on Diacylglycerol Kinase: Kobe: Dec 10–11, 2010
- ㊀ 竹内将人, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\delta$ はグルコース刺激により一過性に細胞膜へ移行する, 第83回日本生化学会大会, 2010年12月7日～10日, 神戸
- ㊁ 松友大介, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\eta$ はソルビトールによる高浸透圧刺激に応答してNonidet P-40不溶性の細胞膜画分へと移行する, 第83回日本生化学会大会, 2010年12月7日～10日, 神戸
- ㊂ 谷野文彦, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\gamma$ による神経細胞の突起伸長・分岐の亢進, 第83回日本生化学会大会, 2010年12月7日～10日, 神戸
- ㊃ 佐藤麻由, 坂根郁夫: ジアシルグリセロールキナーゼ $\alpha$ による甲状腺ホルモン生合成制御機構, 第13回ヨウ素学会シンポジウム, 2010年11月9日, 千葉
- ㊄ 武石一樹, 武富紹信, 調 憲, 戸島剛男, 本村貴志, 間野洋平, 伊地知秀樹, 原田 昇, 内山秀明, 吉住朋晴, 坂根郁夫, 前原喜彦: The biological significance of diacylglycerol kinase alpha expression in hepatocellular carcinoma, 第69回日本癌学会学術総会, 2010年9月22日～24日, 大阪
- ㊅ 坂根郁夫. DGK $\alpha$ 阻害剤を用いたメラノーマ治療. 日本知財学会 第8回年次学術研究発表会 企画セッション「医学系産学連携ネットワーク構築を目指して」: 東京: 2010年6月10日
- ㊆ 武石一樹, 調 憲, 武富紹信, 森田和豊, 戸島剛男, 本村貴志, 間野洋平, 梅田健二, 萱島寛人, 二宮瑞樹, 内山秀明, 副島雄二, 坂根郁夫, 前原喜彦: 肝細胞癌におけるジアシルグリセロールキナーゼ $\alpha$ 発現の意義, 第110回日本外科学会総会, 2010年4月

8日～10日, 名古屋

〔図書〕(計1件)

- ① 坂根郁夫. ジアシルグリセロール／トリアシルグリセロール. 田中啓二, 石浦章一, 水島昇, 谷口直之, 遠藤玉夫, 竹縄忠臣, 伊藤俊樹, 花岡文雄, 塩見晴彦編. 生化学事典 3章: 脂質, 朝倉書店, 東京, 印刷中

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

[http://pchem2.s.chiba-u.ac.jp/chem/lab/sakanelab/bfc/Top\\_Page.html](http://pchem2.s.chiba-u.ac.jp/chem/lab/sakanelab/bfc/Top_Page.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂根 郁夫 (SAKANE FUMIO)  
千葉大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号: 10183815